

⑪ 公開特許公報 (A) 平1-221316

⑤Int. Cl. ¹	識別記号	庁内整理番号	⑩公開 平成1年(1989)9月4日
A 61 K 31/47 31/12	ABN	7375-4C 7330-4C	
/(A 61 K 31/47 31:12)		7330-4C審査請求 未請求 請求項の数 1 (全4頁)	

⑥発明の名称 脳循環代謝改善剤

⑦特 願 昭63-44880

⑧出 願 昭63(1988)2月26日

特許法第30条第1項適用 昭和62年9月20日 ライフ・サイエンス出版株式会社発行の「薬理と治療 Vol. 15, No. 9, 1987」に於て発表

⑨発明者 永岡 明伸	兵庫県川西市大和東1丁目45番地の8
⑨発明者 清田 義弘	兵庫県西宮市南甲子園3丁目1番 6-408号
⑨発明者 宮本 政臣	兵庫県宝塚市中山五月台7丁目2番504号
⑨発明者 中岡 潤子	大阪府吹田市津雲台5丁目18番 D73-105号
⑩出願人 武田薬品工業株式会社	大阪府大阪市中央区道修町2丁目3番6号
⑪代理人 弁理士 岩田 弘	

明細書

1. 発明の名称

脳循環代謝改善剤

症および脳動脈硬化症に基づく諸症状の改善剤として市販されている。

(発明が解決しようとする課題)

2. 特許請求の範囲

イデベノンとビンボセチンとを組合せてなる脳循環代謝改善剤。

本発明はこれら2種の薬剤を併用することにより格別に顕著な効果を発揮させようとするものである。

(課題を解決するための手段)

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

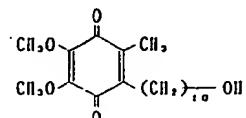
本発明はイデベノンとビンボセチンとを組合せてなる脳循環代謝改善剤に関する。

本発明はイデベノンとビンボセチンとを組合せてなる脳循環障害治療剤である。

イデベノンは一般名であり、その化学構造は

(従来技術)

イデベノンは免疫促進作用、生体内の組織代謝賦活作用を有し(特開昭56-97223および特公昭62-3134)、脳梗塞後遺症、脳出血後遺症、脳動脈硬化症に伴う意欲低下、情緒障害および言語障害の改善剤として市販されている。またビンボセチンは赤血球の変形亢進作用(Geriat.

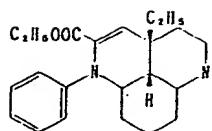


で表わされ、また化学名は6-(10-ヒドロキシデシル-2,3-ジメトキシ-5-メチル-1,4-ベンゾキノンである。

Med. 20, 151~156(1982)、脳組織の血流増加作用(薬理と治療 10, 75~88(1982))を有し、脳梗塞後遺症、脳出血後遺

ビンボセチンは一般名であり、その化学構造は

式



で表わされ、化学名はエチル(1,3aS,13aS)-1,3a-エチル-2,3,5,6,13a,13b-ヘキサヒドロ-1H-インドロ(3,2,1-de)ピリド[3,2,1-ij][1,5]ナフチリジン-12-カルボキシレートである。

本発明に係る脳循環代謝改善剤は人を含む哺乳動物の脳梗塞後遺症、脳出血後遺症、脳動脈硬化症など脳循環障害に基づく諸症状を治療または改善することができる。

本発明の脳循環代謝改善剤はイデベノンとビンボセチンを活性成分とするものであり、これらの活性成分は単独または双方を適当な薬理学的に許容される添加剤(増量剤、稀釈剤)等と混合して適当な医薬組成物とすることができます。イデベノンとビンボセチンを別個の組成物とした場合はこれらを組合せて用いることができる。この場合双方

び坐剤があげられる。注射剤は溶液または懸濁液であってもよい。本発明において活性成分として用いられるイデベノンおよびビンボセチンはいずれも水に難溶であるため水性注射剤を調整するには溶解補助剤を用いるのがよい。坐剤とするには活性成分をたとえば中鎖もしくは高級脂肪酸のトリグリセライド、ポリエチレングリコールなど坐薬基剤と混合し成型することによって調整することができる。

本発明の組成物の投与量は、疾病的種類、症状、投与方法などにより異なるが、経口的に用いる場合は成人1日当たりイデベノンが10~150mg、好ましくは30~90mg、ビンボセチンが1~100mg、好ましくは5~60mgの範囲内になるよう投与される。非経口的に用いる場合は上記の1/10量程度である。投与割合はイデベノン1重量部に対し、ビンボセチンが0.01~1.0重量部、好ましくは0.05~2重量部である。

イデベノンおよびビンボセチンの毒性はいずれも低く、マウスにおけるLD₅₀はそれぞれ10,

を同時に用いてもよく、また時間的に間隔をおいて用いてもよく、一日当たりの投与量が規定範囲内であればよい。

上記医薬組成物は、有効成分を生理学的に許容されうる担体、賦形剤、結合剤、稀釈剤と混合し、たとえば顆粒剤、粉剤、錠剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤、シロップ剤、坐剤、注射剤として経口または非経口的に投与される。

たとえば粉剤、顆粒剤、錠剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤およびシロップ剤など経口投与される剤形は製剤において便宜に用いられる担体、賦形剤、結合剤、稀釈剤などを用いて公知の方法によって調整することができる。好ましい賦形剤、結合剤、滑潤剤としては、たとえばラクトース、でん粉、ショ糖、ステアリン酸マグネシウムなどがあげられる。軟カプセル剤を調整する場合の賦形剤としては、たとえば薬理学的に許容されうる動物油、植物油、鉱物油などが用いられ、活性成分はこれらの油脂に溶かして軟カプセルに充填される。

非経口的に投与される剤形としては注射剤およ

び0.00mg/kg以上および約1,000mg/kgである。

〔実験例〕

1. 実験動物

実験には、4~5週齢のICR系雄性マウス(日本クレア)を用いた。動物は、入手後すべて12時間明暗サイクル(午前7時から午後7時まで明期)の室温24±1°C、相対湿度55±5%の飼育室において、餌(日本クレア、CE-2固型飼料)および水の自由摂取下で群飼育した。

2. 薬物

イデベノンは、5%アラビアゴム生理食塩液に懸濁し、一方、ビンボセチンは、2%アスコルビン酸含有生理食塩水に溶解した。投与容量はマウスの体重1.0gあたり0.1mlとした。

3. アノキシア保護作用

装置は、容積1lの底なし臭気びんで、上方より混合ガス(N₂ 98%, O₂ 2%)を充満させ、常に一定の流速で混合ガスを補填した。マウスを外気が装置内に入らぬよう速やかに底部より入れ、

呼吸が停止するまで観察した。マウスを装置内に入れ呼吸が停止するまでの時間を生存時間として測定した。

マウスを1群10匹とし4群に分け、各群に2種類の薬液(溶媒液を含む)を投与した。すなわち、溶媒液/溶媒液、イデベノン(1.0 mg/kg)/溶媒液、溶媒液/ビンボセチン(1.5 mg/kg)およびイデベノン(1.0 mg/kg)/ビンボセチン(1.5 mg/kg)の2薬液をそれぞれに同時に投与した。薬物は単独投与時と同様、すべて低酸素負荷15分前に腹腔内投与した。

薬物(mg/kg)		酸欠条件下におけるマウスの生存時間(秒)
イデベノン	ビンボセチン	
-	-	45.5±0.8
1.0	-	43.4±1.3
-	1.5	47.9±1.7
1.0	1.5	52.5±2.2**

** P<0.01. コントロールに対して

イデベノン(1.0 mg/kg)/溶媒液投与群および溶媒液/ビンボセチン(1.5 mg/kg)投与群では、

マウスを1群20~22匹ずつの4群に分け、各群に2種類の薬液を同時に投与した。すなわち、溶媒液/溶媒液、イデベノン(5 mg/kg)/溶媒液、溶媒液/ビンボセチン(1.0 mg/kg)およびイデベノン(5 mg/kg)/ビンボセチン(1.0 mg/kg)の2薬液をそれぞれに投与した。さらに、獲得試行において電気ショックを与えたなかった8匹のマウスにイデベノン(5 mg/kg)/ビンボセチン(1.0 mg/kg)を投与し、薬物の運動系および動因への影響を検討した。薬物はすべて保持テストの30分前に腹腔内投与した。

薬物(mg/kg)		CO ₂ で誘発させた記憶喪失マウスに対する作用 (回避潜時)(分)
イデベノン	ビンボセチン	
no CO ₂		285.6±11.1
-	-	50.2±13.7
5	-	63.8±17.8
-	1.0	101.4±23.6
5	1.0	157.5±23.9***

*** P<0.001. 惣体処理コントロールに対して no CO₂:CO₂処理をしないコントロール

溶媒液/溶媒液投与群に対する生存時間の有意な延長は認められなかった。しかし、イデベノン(1.0 mg/kg)およびビンボセチン(1.5 mg/kg)の併用により、生存時間は有意に($t=2.98, P<0.01$)延長された。

4. 炭酸ガス暴露により誘発した健忘に対する作用

明暗2室から成るstep-through式受動的回避装置を用いた。獲得試行においてはマウスを明室(9×9×25 cm)に入れ、マウスが暗室(25×25×30 cm)に移動したところで仕切のドアを閉じ、床グリッドから0.4 mAの電気ショックを3秒間与えた。ショックを与えた直後に暗室よりマウスを取り出し、炭酸ガスを充満した容量40 lのデシケーターの内へ入れた。呼吸停止を確認した後(25~35秒)、マウスを取り出し人工呼吸により蘇生した。保持テストはその24時間後に実行した。保持テストにおいては、マウスを再び明室に入れ、暗室へ移動するまでの潜時を最大300秒まで測定した。

イデベノン(5 mg/kg)/溶媒液投与群および溶媒液/ビンボセチン(1.0 mg/kg)投与群は、溶媒液/溶媒液投与群に対する、これらの用量ではいずれも有意な回避時間の延長を示さなかった。しかし、イデベノンおよびビンボセチンのこれらの用量を併用投与した群は、対照群に対し、有意($t=3.98, P<0.001$)回避時間の延長を示した。さらに、併用投与群の回避時間は、イデベノン(5 mg/kg)/溶媒液投与群のそれと比べても有意($t=3.15, P<0.01$)に延長していた。また、イデベノン(5 mg/kg)およびビンボセチン(1.0 mg/kg)の併用投与がマウスの運動系および動因に及ぼす影響を調べる目的で獲得試行において電気ショックを与えたなかった群を設け、24時間後に再び明室に入れ暗室に移動するまでの時間を測定した。この併用投与群の平均反応潜時は11.2秒であり、非ショック負荷溶媒液投与群の10.4秒との間にまったく差は認められなかった。このことから、両薬剤の併用による回避時間の延長は、マウスの運動または動因を抑制することによ

る二次的なものでないことが明らかになった。

実施例 1

(錠剤)

イデベノン	30 mg
ピンボセチン	5 mg
ラクトース	74 mg
でん粉	10.6 mg
でん粉(ペースト製造用)	5 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.4 mg
カルボキシメチルセルロースのカルシウム塩	
	<u>25 mg</u>
計	150 mg

上記各成分を混合し、常法に従って錠剤にした。

実施例 2

(糖衣錠)

錠剤(実施例 1)	150 mg
タルク	30 mg
アラビアゴム	6 mg
ショ糖	<u>74 mg</u>
計	280 mg

実施例 5

(ソフトカプセル)

イデベノン	15 mg
ピンボセチン	15 mg
コーン油	<u>120 mg</u>
計	150 mg

上記成分を混合し、常法に従ってゼラチン、グリセリン、ソルビトール防腐剤からなる皮膜に内包し、ソフトカプセルとした。

実施例 6

(坐剤)

イデベノン	30 mg
ピンボセチン	20 mg
炭素数 11 ~ 17 の飽和脂肪酸のトリブリセラ	
イド(水酸基価 1.2)	<u>1450 mg</u>
計	1500 mg

上記成分を混合し、常法に従って坐剤とした。

(発明の効果)

本発明のイデベノンとピンボセチンとを組合せてなる脳循環代謝改善剤は、それぞれの単独使用

実施例 1 で製造した錠剤に上記成分で常法に従って被覆し糖衣錠にした。

実施例 3

(細粒剤)	
イデベノン	20 mg
ピンボセチン	3 mg
ラクトース	677 mg
デン粉	<u>300 mg</u>
計	1,000 mg

上記成分を混合し、常法に従って細粒剤とした。

実施例 4

(カプセル剤)	
イデベノン	10 mg
ピンボセチン	20 mg
微結晶セルロース	30 mg
ラクトース	47 mg
ステアリン酸マグネシウム	<u>3 mg</u>
計	110 mg

上記各成分を常法に従って混合し、ゼラチンカプセルに充填しカプセル剤とした。

では得ることができない強い脳循環代謝改善作用を奏する。

代理人 弁理士 岩田

